

Наследственный гемохроматоз у детей

С.И.Полякова, А.С.Потапов, О.А.Полякова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гемохроматоз манифестирует обычно в возрасте 30-40 лет полиорганной недостаточностью. Диагноз, поставленный на прецирротической стадии заболевания, обеспечивает благоприятный для жизни прогноз. Педиатры нередко не обращают должного внимания на повышение уровня гемоглобина и концентрации железа в сыворотке крови. Клинические проявления гемохроматоза у детей и подростков при легком и среднетяжелом течении, как правило, полиморфны. Цель сообщения: представить алгоритм диагностики наследственного гемохроматоза у детей, а также привлечь внимание педиатров к проблеме перегрузки железом.

Ключевые слова: гемохроматоз, дети, перегрузка железом

Hereditary hemochromatosis in children

S.I.Polyakova, A.S.Potapov, O.A.Polyakova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

As a rule, hemochromatosis manifests itself at the age of 30 to 40 years by multiple organ failure. Diagnosed at the precirrhotic stage, the disease has a favorable prognosis. Not infrequently, pediatricians do not pay due attention to the increased hemoglobin level and iron concentration in the blood serum. Clinical manifestations of hemochromatosis in children and adolescents in its mild and moderate forms are usually polymorphous. The article is aimed at providing an algorithm of diagnosing hereditary hemochromatosis in children, and also at drawing attention of pediatricians to the problem of iron overload.

Key words: hemochromatosis, children, iron overload

В первые наследственный гемохроматоз был описан в 1886 г. как бронзовый диабет.

Гемохроматоз (накопление железа) – болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся увеличением всасывания железа в кишечнике с накоплением его в печени, поджелудочной железе, сердце, гипофизе, суставах и других органах и тканях. Иногда для обозначения этой болезни используют термин «гемосидероз» [1, 2].

Выделяют наследственный гемохроматоз – генетически обусловленный и подтверждаемый HLA-типированием, в гомозиготной (истинный гемохроматоз) и гетерозиготной (носительство) формах, и приобретенный гемохроматоз – вторичная перегрузка железом при другом заболевании, обычно при талассемии или сидеробластной анемии. Клинические проявления обеих форм идентичны, диагноз ставится после генотипирования. На стадии, когда концентрация железа в тканях минимальна, а функция органов сохранена, гемохроматоз называют латентным или прецирротическим [1, 3]. Известен также неонатальный гемохроматоз, при котором дети погибают в первые дни после рождения от печеночно-почечной и сердечной недостаточности [4, 5].

Вопреки существовавшему ранее представлению, ге-

мохроматоз далеко не редкое заболевание: частота гомозиготной формы заболевания колеблется от 0,2 до 0,5%, гетерозиготной – от 1,9 до 2,4% у белого населения. Число людей с гомозиготной формой, часто протекающей бессимптомно, увеличивается с юга на север, достигая у народов кельтской группы (басков, ирландцев) 30%. У представителей негроидной расы гены гемосидероза не встречаются. Пациенты с гетерозиготной и гомозиготной формами болезни различаются по тяжести ее течения и начальным проявлениям. У женщин заболевание встречается в 5–10 раз реже, протекает легче, что связано с циклическими кровопотерями, и обычно проявляется в периоде постменопаузы [2, 6].

Обмен железа в норме. Двухвалентное железо пищи всасывается в кишечнике после освобождения его из белковых комплексов, в эпителиоцитах слизистой оболочки тонкой кишки превращается в трехвалентное железо и соединяется с белком апоферритином с образованием стабильного ферритина. Дальнейший транспорт к местам кроветворения осуществляется в комплексе с β 1-глобулинами сыворотки – этот транспортный комплекс получил название трансферрина. Форма депонирования – ферритин (молекулярная масса 480 000 Да) – содержит легко мобилизуемое железо. В одной молекуле ферритина находится 4500 атомов железа. В цельной крови железо содержится в основном в эритроцитах (около 18,5 ммоль/л), в плазме концентрация составляет в среднем 0,02 ммоль/л. Ежедневно в процессе распада эритроцитов в селезенке и печени освобождается около 25 мг железа и столько же потребляется при синтезе гемоглобина. В костном мозге – главной эритропоэтической ткани – запас железа в 5 раз

Для корреспонденции:

Полякова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Телефон: (095) 134-15-82.

Статья поступила 14.07.2003 г., принята к печати 29.03.2004 г.

выше суточной потребности, но основным местом депонирования железа являются печень и селезенка, где содержится около 1000 мг (40-суточный запас).

При ряде заболеваний, в частности при гемохроматозе, синдроме Гудпасчера, талассемии, накапливается стабильное соединение железа – гемосидерин, который образуется из распавшихся молекул ферритина. В норме содержание гемосидерина составляет не более трети всего депонированного железа [1, 2, 7].

Патогенез гемохроматоза до настоящего времени остается неясным. Не определено, почему у больных гемохроматозом в кишечнике всасывается больше железа, чем у здоровых. В то же время расшифрованы молекулярно-генетические изменения: у 85% больных гемохроматозом выявляется мутация гена C282Y (Цис282Тир) на 6-й хромосоме (из них 85% оказались гомозиготами), при гетерозиготном наследовании мутирует ген H63D (Сер63Цис) [2, 3, 8]. Ген гемохроматоза тесно сцеплен с А-локусом комплекса HLA на 6-й хромосоме, определяются также его связи с антигенами HLA-A3, HLA-B14 и HLA-B7.

В норме в организме взрослого всасывается 1,0–1,5 мг железа в сутки, у больных гемохроматозом – до 4 г в сутки, что приводит к увеличению его содержания в плазме и чрезмерному насыщению им трансферрина. Избыток депонируется в паренхиматозных органах. После предельного насыщения печени железом в виде ферритина и гемосидерина концентрация железа увеличивается в печени и поджелудочной железе в 50–100 раз, в сердце – в 5–25 раз, в почках, селезенке, коже – в 5 раз. При этом манифестация клинических проявлений заболевания напрямую зависит от количества железа, всасывающегося в кишечнике, и объясняет позднюю диагностику гемохроматоза.

Где бы ни откладывалось железо, оно вызывает реакцию тканей в виде фиброза. Изменения в печени начинаются с перипортальных гепатоцитов, и с годами в ней развивается крупноузловой цирроз. В поджелудочной железе отложение железа в ацинарных клетках и островках Лангерганса приводит к фиброзу и дегенерации паренхимы с развитием сахарного диабета I и II типов, хронического панкреатита. Избыток железа в сердце сопровождается нарушениями ритма и склерозированием коронарных артерий, в коже – атрофией, алопецией, истончением, гиперпигментацией. Гемохроматоз приводит к нарушению функции желез внутренней секреции, в том числе – половых. Накопления железа не происходит только в нервной ткани.

Клинические проявления. Ранние жалобы неспецифичны – слабость, апатия, похудание, изменение окраски кожи, боли в животе. По мере развития осложнений формируется симптомокомплекс полиорганной недостаточности, прежде всего печеночно-клеточной. Типичны нарушения сердечного ритма, хронический панкреатит, гипогонадизм у детей и атрофия яичек у взрослых, выпадение волос, артропатия, сначала мелких межфаланговых суставов, затем более крупных, сахарный диабет. Частота развития полиорганной недостаточности зависит от возраста и времени установления диагноза гемохроматоза, следовательно, раннее выявление заболевания – гарантия предупреждения многих серьезных осложнений.

Диффузная серая гиперпигментация кожи преимущественно в подмышечных и паховых областях – один из наиболее частых (90%) симптомов у взрослых, она связана с повышенным отложением меланина. Больные хорошо загорают, сероватый оттенок кожи и пигментация часто более выражены на открытых участках тела.

У детей и подростков заболевание нередко проявляется нарушением сердечного ритма (суправентрикулярными экстрасистолами и пароксизмальными тахикардиями), застойной сердечной недостаточностью, аtriоventрикулярной блокадой разной степени [2, 4, 6].

Осложнения (по частоте их возникновения):

- хронический гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома;
- кардиомиопатия и аритмии;
- сахарный диабет I и II типов;
- импотенция, снижение либидо;
- аменорея;
- бесплодие;
- артриты и артралгии, в частности хондрокальциноз;
- кожная пигментация.

Лабораторная диагностика включает:

- общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов, морфологическое исследование эритроцитов;
- исследование обмена железа: содержание сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, ферритин в эритроцитах на 1 г Hb;
- биохимический анализ крови (печеночные пробы, гликемия, общий белок и его фракции);
- генетическое исследование (ПЦР-диагностика маркеров наследственного гемохроматоза C282Y при гомозиготной и H63D при гетерозиготной формах заболевания);
- биопсия печени: специфическая окраска реактивом Перлса позволяет визуально, в зависимости от процента окрашенных паренхиматозных клеток (0–100%), определить степень накопления железа.

Дифференциальный диагноз проводят с рядом патологических состояний.

Отложение железа в коже происходит также при медленно развивающейся *кожной порфирии* – заболевании, связанном с нарушением синтеза порфирина, степень перегрузки железом при этом не так выражена. Больные порфирией не переносят солнца в отличие от легко загорающих больных гемохроматозом.

Алиментарная перегрузка железом возможна при длительном неконтрольном лечении препаратами железа, употреблении питьевой воды с повышенным его содержанием.

Эритропоэтический сидероз возникает при хроническом гемолизе на фоне β-талассемии, серповидно-клеточной анемии, наследственного сфероцитоза и наследственной дизэритропоэтической анемии. Значительная перегрузка печени железом может быть связана с гемодиализом и переливаниями крови, наложением портосистемного шунта или спонтанными портосистемными анастомозами.

Алкогольное повреждение печени у детей не имеет клинического значения, но у взрослых входит в первый диагностический ряд при сочетании цирроза печени и си- деремии [1, 2, 8].

Лечение. У детей при раннем выявлении гемохроматоза объем терапевтических мероприятий зависит от показателей перегрузки железом и включает методы диетической коррекции: ограничение употребления мяса (говядины, баранины) и других продуктов, содержащих железо (творога, молока, яиц, морепродуктов без тепловой обработки). Рацион должен включать растительные белки, витамины, овощи и фрукты не менее 0,5 кг в сутки.

Существует мнение, что диета при гемохроматозе не оказывает существенного эффекта, поскольку гемоглобин и миоглобин, содержащиеся в мясе, перевариваясь, образуют гем, который окисляется в гематин и не всасывается в кишечнике. Тем не менее от продуктов, обогащенных железом, следует отказаться.

При высоких показателях железа в сыворотке крови (более 40 мкмоль/л) показано внутримышечное назначение дефероксамина в дозе 20 мг/кг/сут до нормализации показателей обмена железа. Эффективность дефероксамина увеличивается при комбинации с витамином С в дозе 2–5 мг/кг в сутки.

Назначение хелаторов железа (десферала) у детей с лечебной целью ограничено из-за серьезных побочных эффектов: коллаптоидного состояния, судорог, тромбоцитопении, печеночной и почечной недостаточности, а также высокого риска развития катаракты, снижения слуха и цветовосприятия при длительном применении. Внутримышечное и подкожное однократное ведение десферала рекомендуется с диагностической целью для оценки экскреции железа с мочой. Точные диагностические критерии коэффициента экскреции железа с мочой не разработаны.

У взрослых наиболее эффективными являются кровопускания объемом до 500 мл (один раз в 2 нед, обычно до нормализации показателей железа до нижнего предела). Затем поддерживающие гомеостаз железа кровопускания проводятся по мере необходимости (обычно один раз в три месяца). Оправдано назначение антиоксидантного комплекса (токоферола, препаратов селена, N-ацетилцистеина, простагландина E1), что предотвращает фиброз печени [2, 5, 9, 10].

Возможности раннего выявления гемохроматоза при тщательном анализе анамнеза и лабораторных показателей демонстрирует клиническое наблюдение двух братьев в возрасте 14 и 9 лет, поступивших в гастроэнтерологическое отделение НЦЗД РАМН в январе 2003 г.

У ребенка А., 14 лет, при поступлении отмечались боли в животе без четкой локализации, редкие схваткообразные боли опоясывающего характера с резким побледнением лица, чувством нехватки воздуха, снижение массы тела на 7 кг за последние 6 мес, повышенная тревожность, нарушения сна, сухость кожи и угревая сыпь на лице. В анамнезе – в течение года тошнота, отрыжка, снижение и избирательность аппетита. Ранний анамнез без особенностей, хотя по амбулаторной карте выявлен стабильно высокий уровень гемоглобина (НВ): от 170 г/л

в 3-месячном возрасте до 160 г/л при обследовании, предшествующем настоящей госпитализации. Всего за 14 лет было проведено 7 клинических исследований крови. Содержание эритроцитов было постоянно близким к верхней границе нормы. Мальчик астенического телосложения, рост 176 см, масса 65 кг, половое развитие соответствовало возрасту.

В клиническом анализе крови: Hb – 153 г/л, эритроциты – $5,11 \times 10^{12}/л$, в биохимическом – высокий уровень сывороточного железа – 42,2 мг% (норма 10,5–21,5 мг%) при удовлетворительных других показателях. Эндоскопически отмечено диффузное воспалительное изменение слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта (терминальный эзофагит, распространенный бульбит, дуоденит). При ультразвуковом исследовании изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Проведено изучение обмена железа в Гематологическом научном центре РАМН: ферритин сыворотки – 78,3 мкг/л (норма 80–200 мкг/л), ферритин гемолизата 31,7 мкг/г Hb (норма 5–10 мкг/г Hb), железо сыворотки 38,7 мкмоль/л (норма 12,5–25,5 мкмоль/л), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) 53,6 мкмоль/л (норма 40–70 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом 72,2% (норма 25–35%), трансферрин 2,6 г/л (норма 2,6 г/л), эритропоэтин 52 МЕ/мл (норма 5–20 МЕ/мл). Таким образом, подтверждена перегрузка железом сыворотки крови и трансферрина.

Младший брат больного Е., 9 лет, поступил для обследования в связи с обнаружением при ультразвуковом исследовании бессимптомного камня в желчном пузыре. В раннем постнатальном периоде имелись указания на гемолитическую болезнь новорожденных по недифференцированному фактору – у матери и у ребенка группа крови A(II) и положительный Rh-фактор. Заменного переливания крови не проводилось, затяжная желтуха сохранялась до 3-месячного возраста. При поступлении предъявлял жалобы на избирательный, сниженный аппетит. Болей в животе и диспепсии не отмечалось. Физическое развитие среднее – рост 144 см, масса 35 кг.

В клиническом анализе крови: Hb – 140–126 г/л, эритроциты – $4,81–4,38 \times 10^{12}/л$, при биохимическом исследовании отклонений не выявлено. При ультразвуковом исследовании в желчном пузыре обнаружен камень без акустической тени 10 мм в диаметре, стенки пузыря не утолщены, печень увеличена: правая доля 124 мм, левая – 82 мм, паренхима гиперэхогенная. Другие органы – без особенностей. По результатам реакции Кумбса (прямой и непрямой) исключена гемолитическая причина холелитиаза. При эндоскопическом исследовании выявлены изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка, отек и мелкопятнистая гиперемия постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки. Показатели обмена железа: ферритин сыворотки – 69,6 мкг/л (норма 80–200 мкг/л), ферритин гемолизата – 4,5 мкг/г Hb (норма 5–10 мкг/г Hb), железо сыворотки – 29,1 мкмоль/л (норма 12,5–25,5 мкмоль/л), общая железосвязывающая способность сыворотки – 70,4 мкмоль/л (норма 40–70 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом – 41,3% (норма

25–35%), трансферрин – 2,7 г/л (норма 2,6 г/л), эритропоэтин – 64 МЕ/мл (норма 5–20 МЕ/мл), ЦИК – 40 ед. (норма до 140 ед.).

По данным ЭКГ у обоих братьев отмечается склонность к аритмии, брадикардии.

При генетическом исследовании в Гематологическом научном центре РАМН у обоих братьев выявлена характерная для гемохроматоза мутация H63D гена (гетерозиготная форма заболевания), в положении C282Y мутаций не выявлено.

Обоим пациентам проведены трехнедельные курсы терапии ингибитором протонной помпы (Рабепразол) и антацидами (Маалокс), амбулаторно назначены антиоксиданты, цитопротекторы (Вентер) и младшему брату с литолитической целью Урсофальк 200 мг на ночь на 6 мес.

В стационаре на фоне ингибиторов протонной помпы и антацидов получено полуторократное снижение уровня сывороточного железа. Терапевтическая программа у обоих пациентов в амбулаторных условиях включала кроме диетических ограничений, последовательные одномосячные ежеквартальные курсы антацидов (Маалокс – по 1 ст. ложке 3 раза в день между приемами пищи), цитопротекторов (Сукральфат 1 таб. 3 раза в день), антиоксиданты (Аевит – по 1 капс. в день).

Таким образом, повышенное содержание железа в сыворотке крови при нормальных значениях ферритина соответствует типичным проявлениям гемохроматоза у молодых лиц в период, предшествующий развитию органических осложнений, а коэффициент насыщения трансферрина железом – наиболее чувствительный биохимический маркер латентного гемосидероза.

Врачебная тактика наблюдения за больными с повышенным содержанием гемоглобина и сывороточного железа должна включать:

- анализ анамнестических данных об уровне гемоглобина;
- определение уровня сывороточного железа;
- при уровне сывороточного железа выше нормы – рас-

ширенное изучение обмена железа с определением насыщения трансферрина железом и уровня ферритина.

- медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое типирование.

Настороженность врачей в отношении гемохроматоза при появлении признаков перегрузки железом у детей, своевременная диагностика и правильное наблюдение уменьшают риск развития осложнений и сохраняют здоровье пациентов с этим тяжелым, но вполне контролируемым на ранней стадии заболеванием.

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Гематологического научного центра РАМН А.А.Левиной и Е.А.Романовой за помощь в проведении исследований по обмену железа и генетической диагностики.

Литература

1. Внутренние болезни. В 10 кн. Книга 8. Пер. с англ. Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж.Иссельбахера, Р.Г.Петерсдорфа и др. М.: Медицина 1996.
2. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. М.: Гэотар Медицина 1999.
3. Красильникова М.В., Сеттарова Д.А., Левина А.А. и др. Наследственный гемохроматоз у детей. Гематология и трансфузиология 1999; 44(2): 24–7.
4. Bellini C., Bonacci W., Serra G. Neonatal hemochromatosis: significance of early identification. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000; 71(1): 749–53.
5. Flynn D.M., Mohan N., McKiernan P., et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003; 88(2): 124–7.
6. Munoz Sanchez M.M., Nunez Martinez O., Torres Orgaz A., et al. Primary hemochromatosis in asymptomatic young patients. Ann Med Interna 2000; 17(1): 9–12.
7. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Учебник. Под ред. С.С.Дедова. М.: Медицина 1983.
8. Niederau C., Strohmeyer G. Strategies for early diagnosis of haemochromatosis. Eur J Gastroent Hepatol 2002; 14(3): 217–21.
9. Barton J.C., McDonnell S.M., Adams P.C., et al. Management of hemochromatosis. Ann Intern Med 1998; 129(11): 932–9.
10. Tam T.F., Leung-Toung R., Li W., et al. Iron chelator research: past, present and future. Curr Med Chem 2003; 10(12) 983–95.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Неонатальный гемохроматоз: редкая причина младенческой смерти

Неонатальный гемохроматоз – очень редкое заболевание неясной этиологии с чрезвычайно неблагоприятным прогнозом. У ребенка, рожденного 24-летней матерью на 32-й нед гестации, отмечался синдром печеночной недостаточности, который и явился причиной смерти ребенка вскоре после рождения. Диагноз гемохроматоза был установлен при аутопсии на основании обнаружения отложений железа во внутренних органах.

В семьях с риском по рождению ребенка с неонатальным гемохроматозом необходимо регулярное проведение УЗ-исследования, и при выявлении признаков, позволяющих заподозрить неонатальный гемохроматоз, необходимо магнитно-резонансное исследование в начале 3-го триместра.

Источник: Abboud P., Zejli A., Mansour G., et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 15;116(2):233-4.